

(19) European Patent Office (11) Number of publication: 0 325 969 A1

(12) APPLICATION FOR EUROPEAN PATENT

(21) Registration number: 89100600.9 (51) Int. Cl.<sup>4</sup>: A61K 7/06

(22) Date of filing: January 13, 1989

(30) Priority: January 15, 1988 DE 3801034

(43) Date of publication of the application: August 2, 1989

Bulletin 89/31

(88) Date of deferred publication of the research report:

(84) Designated contracting countries:

AT BE CH DE ES FR GB IT LI LU NL SE

(71) Applicant: DR. AUGUST WOLFF CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRK

GMBH & CO. KG

Sudbrackstrasse 56, D-4800 Bielefeld 1 (DE)

(72) Inventor: Dr. Günther Brenner,

Stodléks Hof 91, D-4802 Halle (DE)

(74) Agent: Patent attorneys Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Partner

Maximilianstrasse 58, D-8000 Munich 22 (DE)

(54) Title: APPLICATION OF A MIXTURE FOR TREATING ALOPECIA

(57) The invention concerns the application of a mixture, containing at least a methyl xanthine and/or at least one of its derivatives and at least a nicotinic acid ester in active amounts, possibly salicylic acid, as well as the usual vehicles and/or diluents, for the production of a medication for treating alopecia.

This Page Blank (uspto)

## APPLICATION OF A MIXTURE FOR TREATING ALOPECIA

The invention concerns the use and application of a mixture based on a synergistic combination also with an antagonistic action in some areas for the production of a medication for treating alopecia.

A topical treatment of androgenetically induced hair loss in the man and the woman in the sense of obtaining a terminal hair is theoretically possible through several active principles and is conducted in practice with more or less, but generally unsatisfactory success.

Androgenetic alopecia in men is caused by a hereditary tendency to react on the male sexual hormones with an accelerated hair cycle. Androgenetic alopecia in women is also based on an enhanced androgenic stimulation of the hair follicle, which occurs sharply especially in the postmenopause phase due to the drop in the estrogen level.

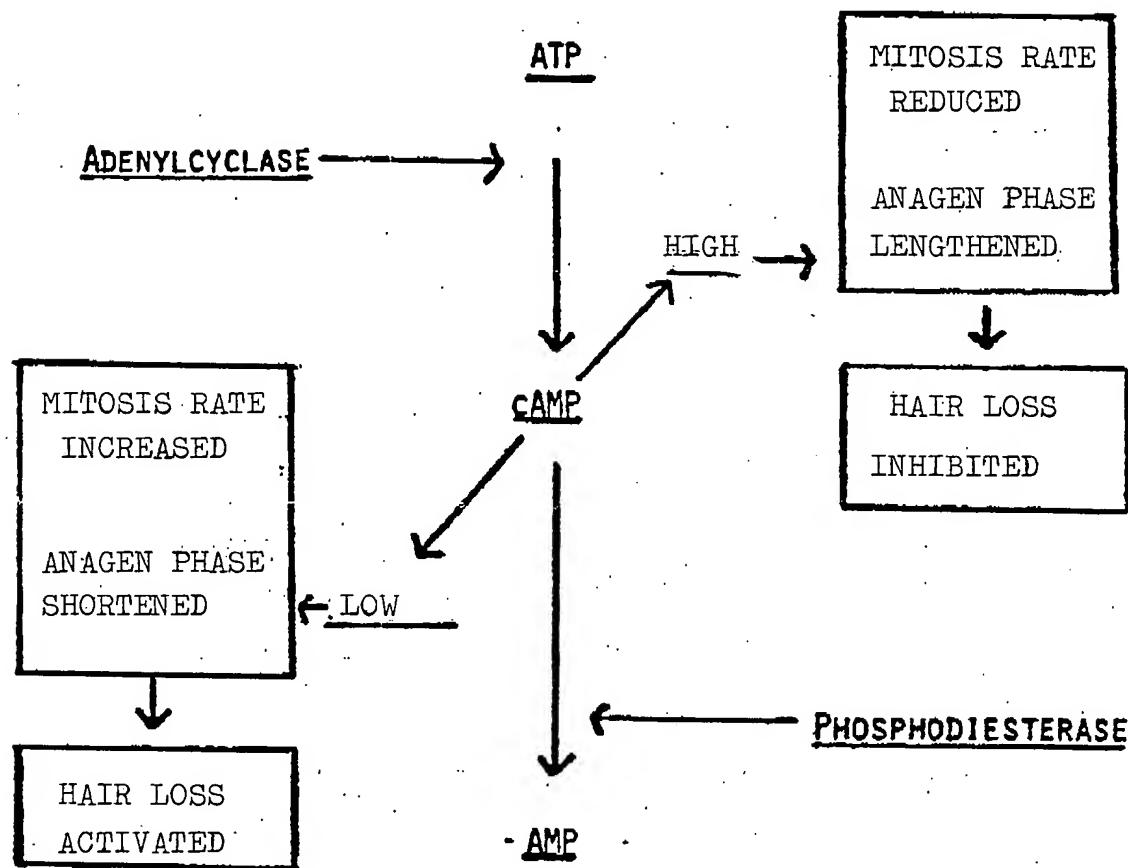
According to STÜTTGEN and SCHÄFER (Arztl. Kosmetologie, 7, 131-133 (1977)), there is a possibility of maintaining hair in the case of androgenetic alopecia by specifically influencing the temporal course of the physiological hair cycle by specifically influencing the intracellular "second messenger" cAMP system, which consists of ATP by means of the enzyme adenylylcyclase and is again inactivated under the effect of a phosphodiesterase. Regulation of the intercellular cAMP level is effected by these two enzymes: (see Graph)

Under the influence of androgens and the active metabolites of 5- $\alpha$ -dihydrotestosterone, which is formed from testosterone by the enzyme 5- $\alpha$ -reductase, there is an inhibition of the activity of adenylylcyclase and thus a prevention or reduction in cAMP formation in the hair follicle. This in turn leads to a shortening of the anagen phase and consequently an increased mitosis rate within the hair cycle.

Because each hair can run through only a certain number of growth cycles before it falls out due to exhaustion of the follicle, a lengthening of the anagen phase and thus the entire hair cycle (reduced

**This Page Blank (uspto)**

HYPOTHETICAL REGULATION OF THE HAIR CYCLES BY cAMP ACCORDING TO  
STÜTTGEN AND SCHÄFER



mitosis rate) induced by specifically influencing the cAMP system offers a possibility for treating androgenetic alopecia in the sense of hair retention.

Such an influence on the cAMP system can be effected in various ways:

1. Cancellation of the  $5-\alpha$ -dihydrotestosterone-induced inhibition of adenylcyclase by antiandrogens such as cyproterone acetate,  $17-\alpha$ -hydroxyprogesterone, spironolactone or  $17-\beta$ -estradiol, indeed either by direct inhibition of  $5-\alpha$ -reductase or by blocking the  $5-\alpha$ -dihydrotestosterone-specific receptors.
2. But an increase in the intracellular cAMP level can also be obtained through inhibition of phosphodiesterase by methyl xanthines

This Page Blank (uspto)

such as caffeine and theophylline. Such an influence on the cAMP system by nonhormonal substances that are assessable in toxicity is decidedly preferred as an alternative to the hormone therapy described under point 1, which is fraught with sometimes objectionable side effects, especially in men.

The effect of caffeine as the strongest inhibitor of phosphodiesterase, also in the human scalp, is known from Ärzt. Kosmetologie, 14, 209-220 (1984).

Ärztliche Kosmetologie 10, 163-187 (1980) describes the use of a mixture of nicotinic acid benzyl ester and caffeine in a salve base for treating skin diseases.

The present invention concerns the use of a mixture containing at least a methyl xanthine and/or one of its derivatives and at least a nicotinic acid ester in active amounts as well as the usual vehicles and/or diluents for producing a medication for treating alopecia.

The mixture used according to the invention has a synergistic and also an antagonistic action. The mitosis rate of the head hair is reduced by a biochemical influence on the temporal course of the hair cycles. Furthermore, the blood flow to the scalp is promoted and seborrhea and scale formation are reduced.

Theophylline or caffeine is preferably used as the methyl xanthine, where caffeine (1,3,7-trimethyl xanthine) is particularly preferred.

Besides the described biochemical action of caffeine on the cAMP system, caffeine also induces a vasodilatation, i.e., a widening of the blood vessels, especially in the area of microcirculation. Due to this blood flow-promoting action, further increased nutrients and oxygen are supplied to the hair follicles, which is of great therapeutic relevance, especially in androgenetic alopecia due to an excessively tightening of the scalp and the diminished blood flow often associated with it. In addition, caffeine also has a pronounced anti-scale formation action.

**This Page Blank (uspto)**

Nicotinic acid benzyl ester (benzyl nicotinate) is preferred as the nicotinic acid ester. Nicotinic acid benzyl ester is a substance that also increases the blood flow to an even greater degree, especially in the capillary region and thus exhibits a synergistic action in combination with methyl xanthine or its derivative. Due to its lipoid solubility, nicotinic acid benzyl ester rapidly penetrates the horny stratum and is hydrolyzed by esterases to nicotinic acid inside of the living skin layers. Its intensive blood flow-promoting action in the capillary region leads to an increase in the amount of blood in the area treated on the scalp (erythema formation, flush) that can persist for several hours.

Due to its broad biochemical spectrum of action as a precursor of pyridine nucleotides (coenzymes of dehydrogenase), nicotinic acid indirectly influences a series of metabolic reactions that could also play a role in the pathogenesis of androgenetic alopecia.

Because a so-called "attendant seborrhea", i.e., an increase in scalp and hair lipids, is very often present in androgenetic alopecia, an additional property of nicotinic acid, namely its lipolysis-inhibitin action, has an effect in the described hair and scalp therapeutic agent: Because lipolysis (splitting of triglycerides into fatty acids and glycerine) in the sebaceous glands and the scalp covered with hair is caused by microbes, there are basically two therapeutic ways of reducing the higher proportions of fatty acid:

1. An inhibition of lipolysis by antimicrobial substances such as isopropanol, which can be used in the mixture used according to the invention as a diluent or thinner.

2. A biochemical influence on lipolysis by the specific inhibition of triglyceride lipase by nicotinic acid: nicotinic acid is one of the most potent inhibitors for triglyceride lipase.

It was now found that nicotinic acid pre-eminently exerts this inhibitory action on triglyceridase also in the presence of methyl xanthines or derivatives of them and an increased cAMP level because its point of attack is apparently "lipase-closer". Thus, nicotinic acid in combination with methyl xanthine or one of its derivatives

*This Page Blank (uspto)*

does not antagonize the desired increase in the cAMP level in the hair follicle in the sense of the therapeutic goal, but rather the secondary activation of triglyceride lipase in the sebaceous gland and the liberation of fatty acids induced thereby.

Methyl xanthine and/or one of its derivatives is preferably used in an amount of 0.1-1.0 wt.% and nicotinic acid ester preferably in an amount of 0.1-0.25 wt.% relative to the mixture.

Besides the above compounds, the mixture used according to the invention can contain additional conventional additives such as buffer substances, stabilizers or perfume oils.

A symptom that often appears in androgenetic alopecia besides hair loss and attendant seborrhea is an increased formation of head scale. Head scales represent the visible equivalent of an increased mitosis rate in the epidermis. An increased turnover of epidermal cells results from this; after passing through the living epidermis and the horny stratum they are shed as large cell complexes. The increased head scale formation can be treated by a reduction in the elevated mitosis rate and by using substances with a keratolytic action.

Salicylic acid is a proven keratolytic agent. The mixture used according to the invention thus preferably also contains salicylic acid, especially in an amount of 0.5 wt.% relative to the mixture.

The mixture used in the invention contains the usual vehicle and/or thinning agents. Ethanol and/or isopropanol are preferably used as the diluents or thinners. Thus, the mixture used in the invention can contain, e.g., 30-70% ethanol and/or isopropanol and the rest water.

The hair and scalp therapeutic agent used according to the invention was tested clinically on male and female patients with the test indication of androgenetic alopecia.

The test criteria were subjective symptoms such as pain and itching in the area of the hair base and intensity of hair loss, and objective symptoms such as seborrhea, dandruff and extent of hair thinning, in addition to a quantitative evaluation of the hair

This Page Blank (uspto)

growth capacity as well as determination of the hair density.

#### MATERIAL AND METHODS

Eight patients who had androgenetic alopecia participated in the trials. In 7 men ranging in age from 22 to 28 and in a woman aged 67 the treatment with the mixture used according to the invention extended over 6 months. No additional external or internal hair treatment agent was used during this time.

Shampooing was done in line with the cosmetic needs of the individual test subject as often as necessary with the same shampooing agent.

Before treatment, after 3 months and after 6 months of treatment, an examination was conducted for the subjective statements of the patients on pain and itching in the area of the hair base as well as on the intensity of hair loss. Secondly, the objective symptoms such seborrhea, dandruff and thinning hair were evaluated in their extent always by the same investigator before, during and after therapy. The hair root pattern for the frontal and occipital region of the head hair was determined at the beginning of the treatment, after 3 months and 6 months of therapy (trichogram). Furthermore, the number of hairs was determined in a circular area 2.5 cm in diameter in the parieto-occipital region. It was assured with the aid of a pattern or template that counting the hairs was always done in the same area.

#### RESULTS

##### Subjective symptoms

All patients reported a reduction in pain and itching in the area of the hair base. Seven patients specified an improvement in the intensity of hair loss.

##### Objective symptoms

A clear reduction in a seborrhea existing prior to the beginning of treatment could be observed in all the patients; a decrease in the dandruff existing prior to treatment could also be reported. Relative to the phase classification of androgenetic alopecia according to Hamilton, no change could be demonstrated during the trial period.

*This Page Blank (uspto)*

## Objective-quantitative measurements of hair growth

### Hair root pattern

Trichogram controls at the beginning of the treatment, and after 3 and 6 months of therapy revealed no essential changes in 3 patients. After 6 months of treatment, there was to some extent a clear increase in the percentual proportion of anagen hair and a decrease in the percentual proportion of telogen hairs.

### Hair density

The number of hairs in a circular area 2.5 cm in diameter in the parieto-occipital region revealed an increase in the number of hairs in all 8 treatment cases concluded to date.

## CLAIMS

1. Application of a mixture containing at least a methyl xanthine and/or at least one of its derivatives and at least a nicotinic acid ester in active amounts as well as the usual vehicles and/or diluents, for the production of a medication for treating alopecia.
2. Application according to claim 1, characterized in that the methyl xanthine is theophylline or caffeine.
3. Application according to claim 1 or 2, characterized in that the nicotinic acid ester is nicotinic acid benzyl ester.
4. Application according to at least one of claims 1-3, characterized in that the mixture contains 0.1-1.0 wt.% of a methyl xanthine and/or at least one of its derivatives and 0.1-0.25 wt.% of a nicotinic acid ester.
5. Application according to at least one of claims 1-4, characterized in that the mixture also contains buffers, stabilizers and perfume oils.
6. Application according to at least one of claims 1-5, characterized in that the mixture also contains salicylic acid.
7. Application according to claim 6; characterized in that the mixture contains 0.5 wt.% salicylic acid.

*This Page Blank (uspto)*

8. Application according to at least one of claims 1-7, characterized in that the mixture contains ethanol and/or isopropanol as the diluent or thinner.

This Page Blank (uspto)



EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number

EP 89 10 0600

| DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| Category  | Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages | Relevant to claim  | CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. Cl. 4) |
| A   | DE-C- 835 038 (NORDMARK-WERKE)<br>* in toto *                                 | 1-8  | A 61 K 7/06                                    |
|   |   |  | TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. Cl. 4)         |
|   |   |  | A 61 K   |
| The present search report has been drawn up for all claims  |   |  |  |
| Place of search   | Date of compilation of the search   | Examiner   |  |
| The Hague   | April 26, 1989  | WILLEKENS G.E.J.   |  |
| CATEGORY OF CITED DOCUMENTS   |   |  |  |
| X : particularly relevant if taken alone<br>Y : particularly relevant if combined with another document of the same category<br>A : technological background<br>O : non-written disclosure<br>P : intermediate document |   | T : theory or principle underlying the invention<br>E : earlier patent document, but published on, or after the filing date<br>D : document cited in the application<br>L : document cited for other reasons<br>& : member of the same patent family, corresponding document |  |

This Page Blank (uspto)

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 325 969**  
**A1**

(22)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 89100600.9

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: **A61K 7/06**

(22) Anmeldetag: 13.01.89

(33) Priorität: 15.01.88 DE 3801034

(71) Anmelder: DR. AUGUST WOLFF  
CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK  
GMBH & CO. KG  
Sudbrackstrasse 56  
D-4800 Bielefeld 1(DE)(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
02.08.89 Patentblatt 89/31(72) Erfinder: Brenner, Günther, Dr.  
Stodileks Hof 91  
D-4802 Halle(DE)(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE(74) Vertreter: Patentanwälte Grünecker,  
Kinkeldey, Stockmair & Partner  
Maximilianstrasse 58  
D-8000 München 22(DE)

(54) Verwendung eines Gemisches zur Behandlung der Alopezie.

(57) Die Erfindung bezieht sich auf die Verwendung eines Gemisches, enthaltend mindestens ein Methylxanthin und/oder mindestens eines seiner Derivate und mindestens einen Nicotinsäureester in wirksamen Mengen, gegebenenfalls Salicylsäure, sowie übliche Träger und/oder Verdünnungsmittel, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Alopezie.

EP 0 325 969 A1

**Verwendung eines Gemisches zur Behandlung der Alopezie**

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Gemisches auf der Basis einer synergistisch bzw. in Teilbereichen auch antagonistisch wirkenden Kombination zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Alopezie.

- 5 Eine Lokaltherapie des androgenetisch bedingten Haarausfall des Mannes und der Frau im Sinne der Erhaltung eines Terminalhaares ist theoretisch durch mehrere Wirkprinzipien möglich und wird in der Praxis mit mehr oder weniger großem, meistens jedoch unbefriedigendem Erfolg durchgeführt.

Der androgenetischen Alopezie des Mannes liegt eine erblich determinierte Anlage, auf männliche Sexualhormone mit einem beschleunigten Haarzyklus zu reagieren, zugrunde. Die androgenetische Alopezie der Frau beruht ebenfalls auf einer verstärkten androgenen Stimulation der Haarfollikel, die besonders in

- 10 der postklimakterischen Phase durch den Abfall des Estrogenspiegels verstärkt auftritt.

Eine Möglichkeit zur Haarerhaltung bei der androgenetischen Alopezie durch Einflußnahme auf den zeitlichen Ablauf des physiologischen Haarzyklus besteht nach STÜTTGEN und SCHÄFER (Ärztl. Kosmetologie 7, 131-133 (1977)) durch die gezielte Beeinflussung des intrazellulären "second messenger" cAMP-Systems, welches aus ATP mittels des Enzyms Adenylycyclase entsteht und unter Einfluß einer Phosphodiesterase wieder inaktiviert wird. Durch diese beiden Enzyme erfolgt die Regulation des interzellulären cAMP-Spiegels:

20

25

30

35

40

45

50

HYPOTHETISCHE REGULATION DER HAARZYKLEN DURCH CAMP  
NACH STÜTTGEN U. SCHÄFER

5

10

15

20

25

30

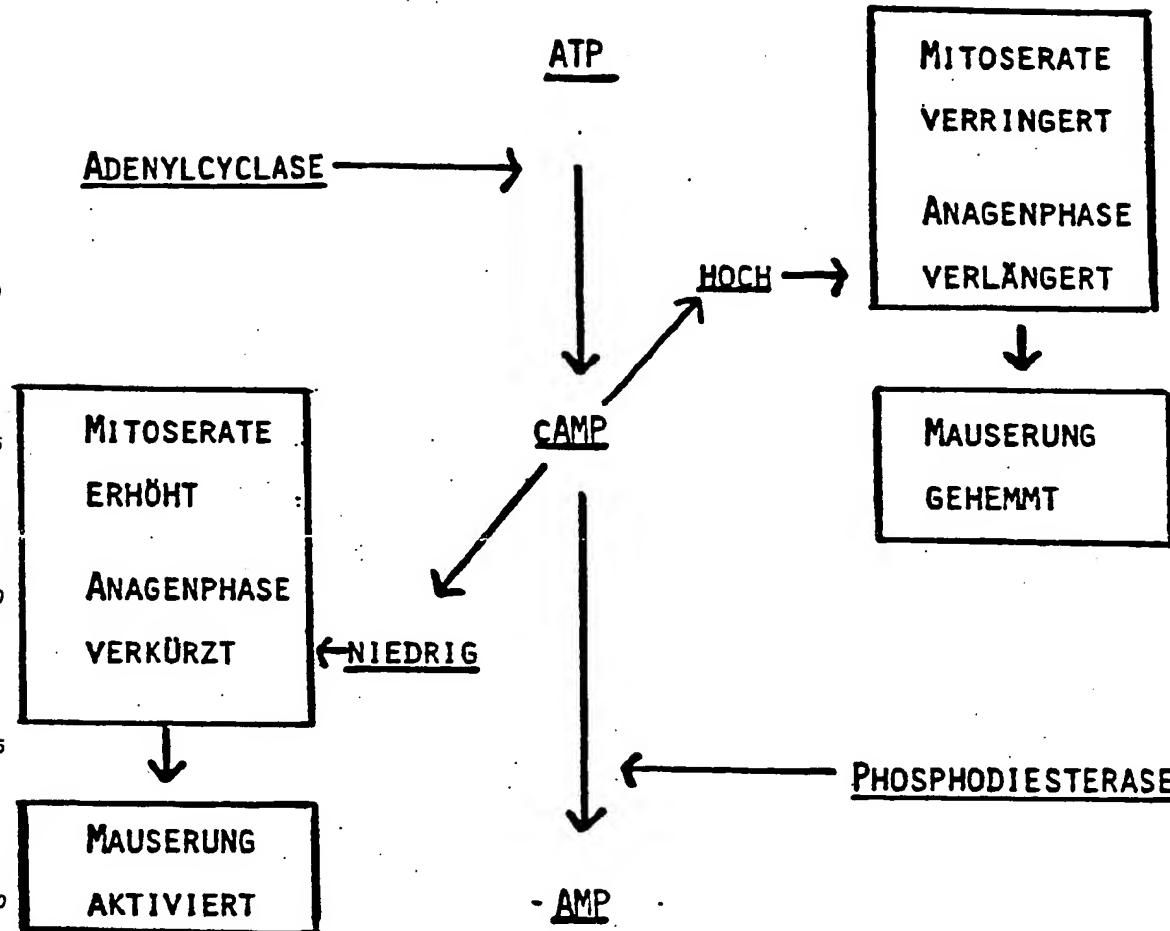
35

40

45

50

55



Unter dem Einfluß von Androgenen bzw. des aktiven Metaboliten 5- $\alpha$ -Dihydrotestosterons, welcher aus Testosteron durch das Enzym 5- $\alpha$ -Reduktase gebildet wird, kommt es zu einer Hemmung der Aktivität der Adenylycyclase und somit zu einer Verhinderung bzw. Reduzierung der cAMP-Bildung im Haarfollikel. Dieses wiederum führt zu einer Verkürzung der Anagenphase und als Konsequenz zu einer erhöhten Mitoserate innerhalb des Haarzyklus.

Da jedes Haar nur eine bestimmte Anzahl von Wachstumszyklen durchlaufen kann, bevor es durch Erschöpfung des Follikels ausfällt, bedeutet eine durch gezielte Beeinflussung des cAMP-Systems bewirkte Verlängerung der Anagenphase und damit des gesamten Haarzyklus (reduzierte Mitoserate) eine Möglichkeit der Behandlung der androgenetischen Alopezie im Sinne der Haarerhaltung.

Eine derartige Beeinflussung des cAMP-Systems kann auf verschiedene Weise erfolgen:

1. Aufhebung der durch 5- $\alpha$ -Dihydrotestosteron bewirkten Hemmung der Adenylycyclase durch Antiandrogene, wie Cyproteronacetat, 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesteron, Spironolacton oder 17- $\beta$ -Estradiol, und zwar entweder durch direkte Hemmung der 5- $\alpha$ -Reduktase oder durch Blockierung von 5- $\alpha$ -Dihydrotestosteron-spezifischen Rezeptoren.

2. Ein Anstieg des intrazellulären cAMP-Spiegels kann aber auch erreicht werden über eine Hemmung der Phosphodiesterase durch Methylxanthine, wie Coffein und Theophyllin. Eine derartige Einflußnahme auf das cAMP-System durch nichthormonelle, in ihrer Toxizität einschätzbare Wirkstoffe ist als Alternative zu der unter Punkt 1 beschriebenen Hormontherapie, die besonders beim Mann mit zum Teil nicht unbedenklichen Nebenwirkungen behaftet ist, entschieden zu bevorzugen.

Die Wirkung von Coffein als dem stärksten Hemmstoff der Phosphodiesterase - auch an der menschlichen Kopfhaut - ist aus Ärzt. Kosmetologie 14, 209-220 (1984) bekannt.

Ärztliche Kosmetologie 10, 163-187 (1980) beschreibt die Verwendung eines Gemisches aus Nicotinsäurebenzylester und Coffein in Salbengrundlage zur Behandlung von Hautkrankheiten.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Gemisches, enthaltend mindestens ein Methylxanthin und/oder mindestens eines seiner Derivate und mindestens einen Nicotinsäureester in wirksamen Mengen sowie übliche Träger und/oder Verdünnungsmittel, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Alopezie.

Das erfindungsgemäß verwendete Gemisch besitzt eine synergistische und auch antagonistische Wirkung. Die Mitoserate des Kopfhaars wird durch eine biochemische Beeinflussung des zeitlichen Ablaufes der Haarzyklen verringert. Des Weiteren wird die Durchblutung der Kopfhaut gefördert und die Seborrhoe sowie die Schuppenbildung reduziert.

Als Methylxanthin wird vorzugsweise Theophyllin oder Coffein verwendet, wobei Coffein (1,3,7-Trimethylxanthin) besonders bevorzugt ist.

Neben der beschriebenen biochemischen Wirkung des Coffeins auf das cAMP-System bewirkt Coffein auch eine Vasodilatation, d.h. eine Erweiterung der Blutgefäße besonders im Bereich der Mikrozirkulation. Durch diese durchblutungsfördernde Wirkung werden den Haarfollikeln wieder vermehrt Nährstoffe und Sauerstoff zugeführt, welches besonders bei der androgenetischen Alopezie durch eine zu starke Straffung der Kopfhaut und der damit oft verbundenen Minderdurchblutung von großer therapeutischer Relevanz ist. Des Weiteren besitzt das Coffein auch eine ausgeprägte Antischuppenwirkung.

Als Nicotinsäureester ist Nicotinsäurebenzylester (Benzylnicotinat) bevorzugt. Nicotinsäurebenzylester ist eine Substanz, die ebenfalls und zwar in noch stärkerem Maße nach topischer Applikation die Durchblutung besonders im Kapillargebiet erhöht und so in Kombination mit dem Methylxanthin oder seinem Derivat synergistische Wirkung zeigt. Aufgrund seiner Lipoidlöslichkeit durchdringt Nicotinsäurebenzylester rasch die Hornschicht und wird innerhalb der lebenden Hautschichten durch Esterasen zu Nicotinsäure hydrolysiert. Seine intensive durchblutungsfördernde Wirkung im Kapillargebiet führt zu einer Zunahme der Blutmenge im behandelten Bereich auf der Kopfhaut (Erythembildung, Flush), die über mehrere Stunden anhalten kann.

Aufgrund seines großen biochemischen Wirkungsspektrums als Vorläufer der Pyridinnukleotide (Koenzyme der Dehydrogenase) beeinflußt Nicotinsäure indirekt eine Reihe von Stoffwechselreaktionen, die auch bei der Pathogenese der androgenetischen Alopezie eine Rolle spielen könnten.

Da bei der androgenetischen Alopezie sehr oft eine sogenannte "Begleitseborrhoe", d.h. eine Vermehrung der Kopfhaut- und Haarlipide vorliegt, kommt eine weitere Eigenschaft der Nicotinsäure - nämlich ihre lipolysehemmende Wirkung - in dem beschriebenen Haar- und Kopfhauttherapeutikum zum Tragen: Da die Lipolyse (Spaltung der Triglyceride in Fettsäuren und Glycerin) in den Talgdrüsen und der behaarten Kopfhaut durch Mikroben verursacht wird, bieten sich grundsätzlich zwei therapeutische Wege an, die hohen Fettsäureanteile zu reduzieren:

1) Eine Hemmung der Lipolyse durch antimikrobielle Substanzen, wie Isopropanol, das auch bei dem erfindungsgemäß verwendeten Gemisch als Verdünnungsmittel verwendet werden kann.

2) Eine biochemische Beeinflussung der Lipolyse durch die gezielte Hemmung der Triglyceridlipase durch Nicotinsäure: Die Nicotinsäure ist einer der potentesten Hemmstoffe für die Triglyceridlipase.

Es wurde nun gefunden, daß Nicotinsäure diese Hemmwirkung auf die Triglyceridlipase auch in Gegenwart von Methylxanthinen oder Derivaten davon und einem erhöhten cAMP-Spiegel vorrangig ausübt, da ihr Angriffspunkt anscheinend "lipasenäher" liegt. Somit antagonisiert die Nicotinsäure in Kombination mit dem Methylxanthin oder einem seiner Derivate nicht die im Sinne des Therapieziels erwünschte Erhöhung des cAMP-Spiegels im Haarfollikel - wohl aber die sekundäre Aktivierung der Triglyceridlipase in der Talgdrüse und die dadurch induzierte Freisetzung von Fettsäuren.

Das Methylxanthin und/oder eines seiner Derivate wird vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 1,0 Gew.-% und der Nicotinsäureester vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 0,25 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gemisch, verwendet.

Neben den vorstehenden Verbindungen kann das erfindungsgemäß verwendete Gemisch weitere

übliche Zusätze, wie ~~Wasser~~ Substanzen, Stabilisatoren oder Parfumöle, enthalten.

Ein Symptom, welches oft bei der androgenetischen Aloperie neben dem Haarausfall und der Begleitseborrhoe auftritt, ist eine vermehrte Kopfschuppenbildung. Kopfschuppen stellen das sichtbare Äquivalent einer erhöhten Mitoserate in der Epidermis dar. Daraus resultiert ein erhöhter "Turnover" von epidermalen Zellen, die nach Durchwanderung der lebenden Epidermis und der Hornschicht als große Zellkomplexe abgestoßen werden. Die Behandlung vermehrter Kopfschuppenbildung kann durch eine Reduzierung der erhöhten Mitoserate und durch Anwendung von Stoffen mit keratolytischer Wirkung erfolgen.

Salicylsäure ist ein bewährtes Keratolytikum. Vorzugsweise enthält das erfindungsgemäß verwendete Gemisch deshalb weiterhin Salicylsäure, insbesondere in einer Menge von 0,5 Gew.-%, bezogen auf das Gemisch.

Das erfindungsgemäß verwendete Gemisch enthält übliche Träger- und/oder Verdünnungsmittel. Als Verdünnungsmittel werden vorzugsweise Ethanol und/oder Isopropanol verwendet. So kann das erfindungsgemäß verwendete Gemisch beispielsweise 30 bis 70 % Ethanol und/oder Isopropanol und als Rest Wasser enthalten.

Das erfindungsgemäß verwendete Haar- und Kopfhautbehandlungsmittel wurde an männlichen und weiblichen Patienten bei der Prüfungskriterien waren einmal subjektive Symptome, wie Schmerzen und Juckreiz im Bereich des Haar-

bodens und Stärke des Haarausfalles, und objektive Symptome, wie Seborrhoe, Kopfschuppen und Ausmaß der Haarlichtung, ferner die quantitative Beurteilung der Haarwachstumskapazität sowie Bestimmung der Haardichte.

#### Material und Methoden:

An den Untersuchungen nahmen 8 Patienten teil, die an androgenetischer Aloperie litten. Bei 7 Männern im Alter von 22 bis 28 Jahren, sowie bei einer Frau im Alter von 67 Jahren erstreckte sich die Behandlung mit dem erfindungsgemäß verwendeten Gemisch über 6 Monate. Während dieser Zeit kamen keine zusätzlichen äußerlichen oder innerlichen Haarbehandlungsmittel zur Anwendung.

Die Haarwäsche erfolgte nach kosmetischen Bedürfnissen der einzelnen Probanden so oft wie nötig mit dem gleichen Haarwaschmittel.

Vor Behandlung, nach 3-monatiger Behandlung und nach 6-monatiger Behandlung wurden zum einen subjektive Angaben der Patienten über Schmerzen und Juckreiz im Bereich des Haarbodens sowie über die Intensität der Effluviums (Haarausfalles) geprüft. Zum anderen wurden vor, während und nach Therapie objektive Symptome, wie Seborrhoe, Kopfschuppen und Haarlichtung in ihrem Ausmaß immer durch denselben Untersucher beurteilt. Ferner wurde zu Beginn der Behandlung, nach 3-monatiger und nach 6-monatiger Therapie das Haarwurzelmuster für die frontale und occipitale Region des Capillitiums bestimmt (Trichogramme). Darüberhinaus wurde die Anzahl der Haare in einem kreisförmigen Areal von 2,5 cm Durchmesser in der Parieto-Occipitalregion bestimmt. Mit Hilfe einer Schablone wurde gewährleistet, daß die Zählung der Haare immer in demselben Areal vorgenommen wurde.

#### Ergebnisse

45

##### Subjektive Symptome.

Alle Patienten berichteten über eine Reduzierung der Schmerzen und des Juckreizes im Bereich des Haarbodens. 7 Patienten verzeichneten eine Besserung in der Intensität des Haarausfalles.

50

##### Objektive Symptome.

Bei allen Patienten konnte eine deutliche Abnahme einer vor Behandlungsbeginn bestehenden Seborrhoe beobachtet werden, ferner war ein Nachlassen einer vor Behandlung bestehenden Kopfschuppung zu verzeichnen. Bezogen auf die Stadieneinteilung der androgenetischen Aloperie nach Hamilton konnte während des Untersuchungszeitraumes keine Veränderung nachgewiesen werden.

Objektiv-quantitative Messungen des Haarwachstums.Haarwurzelmuster.

5

Trichogrammkontrollen, zu Beginn der Behandlung, nach 3-monatiger und nach 6-monatiger Therapie zeigten bei 3 Patienten keine wesentlichen Veränderungen. Bei 5 Patienten kam es jedoch nach 6-monatiger Behandlung zu einer teilweisen deutlichen Zunahme des prozentualen Anteils anagener Haare und zu einer Abnahme des prozentualen Anteils von Telogenhaaren.

10

Haardichte.

Die Anzahl der Haare in einem kreisförmigen Areal von 2,5 cm Durchmesser in der Parieto-Occipitalregion ergab bei allen bisher abgeschlossenen 8 Behandlungsfällen eine Zunahme der Anzahl der Haare.

Ansprüche

- 20 1. Verwendung eines Gemisches, enthaltend mindestens ein Methylxanthin und/oder mindestens eines seiner Derivate und mindestens einen Nicotinsäureester in wirksamen Mengen sowie übliche Träger und/oder Verdünnungsmittel, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Alopezie.
- 25 2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Methylxanthin Theophyllin oder Coffein ist.
- 30 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Nicotinsäureester Nicotinsäurebenzylerster ist.
- 35 4. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch 0,1 bis 1,0 Gew.-% eines Methylxanthins und/oder mindestens eines seiner Derivate und 0,1 bis 0,25 Gew.-% eines Nicotinsäureesters enthält.
- 40 5. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch weiterhin Puffersubstanzen, Stabilisatoren und Parfümöl enthält.
- 45 6. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch weiterhin Salicylsäure enthält.
- 50 7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch 0,5 Gew.-% Salicylsäure enthält.
- 55 8. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch als Verdünnungsmittel Ethanol und/oder Isopropanol enthält.

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 89 10 0600

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE   |   |  |  |               |                             |        |          |            |                    |
|--|---|--|--|---------------|-----------------------------|--------|----------|------------|--------------------|
| Kategorie  | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betreff Anspruch   | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4) |               |                             |        |          |            |                    |
| A  | DE-C- 835 038 (NORDMARK-WERKE)<br>* Insgesamt *                                     | 1-8  | A 61 K 7/06                              |               |                             |        |          |            |                    |
| RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)  |   |  |  |               |                             |        |          |            |                    |
| A 61 K   |   |  |  |               |                             |        |          |            |                    |
| <p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Recherchenort</td> <td style="width: 33%;">Abschlußdatum der Recherche</td> <td style="width: 34%;">Prüfer</td> </tr> <tr> <td>DEN HAAG</td> <td>26-04-1989</td> <td>WILLEKENS G. E. J.</td> </tr> </table> |   |  |  | Recherchenort | Abschlußdatum der Recherche | Prüfer | DEN HAAG | 26-04-1989 | WILLEKENS G. E. J. |
| Recherchenort  | Abschlußdatum der Recherche   | Prüfer   |  |               |                             |        |          |            |                    |
| DEN HAAG   | 26-04-1989  | WILLEKENS G. E. J.   |  |               |                             |        |          |            |                    |
| <b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b><br>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet<br>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie<br>A : technologischer Hintergrund<br>O : nichtschriftliche Offenbarung<br>P : Zwischenliteratur   |   | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze<br>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument<br>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument<br>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument |  |               |                             |        |          |            |                    |

This Page Blank (uspto)